

EUROPEAN PATENT OFFICE

(3)

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 06321765
PUBLICATION DATE : 22-11-94

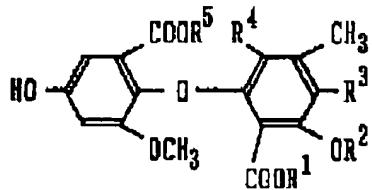
APPLICATION DATE : 18-05-93
APPLICATION NUMBER : 05116003

APPLICANT : KAO CORP;

INVENTOR : IMOKAWA GENJI;

INT.CL. : A61K 7/48 A61K 7/00 A61K 31/19
A61K 31/235

TITLE : SKIN BEAUTIFYING AGENT



ABSTRACT : PURPOSE: To obtain a skin beautifying agent containing a diphenyl ether derivative as an active component, having excellent skin beautifying effect and preventing and dissipating effect on pigmentation and useful for the prevention and treatment of spots and freckles caused by sunburn, etc.

CONSTITUTION: This skin beautifying agent contains 0.00001-10wt.%, preferably 0.0001-5wt.% of a compound of the formula (R¹ and R⁵ are H or lower alkyl; R² is H or methyl; R³ and R⁴ are H or Cl) as an active component. A cosmetics is provided which is properly incorporated, in addition to the compound of the formula, with oil, humectant, thickener, antiseptic, emulsifier, pigment, powder, pH modifier, medicinal component, ultraviolet absorber, antioxidant, perfume, etc., and prepared in the form of cream, milky lotion, face lotion, foundation, pack, lotion, gel, solution, stick, etc. The compound of the formula suppresses melanogenesis of melanocyte, dissipates the deposited melanin pigment formed by the stimulation of ultraviolet rays and has high safety.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO

特開平6-321765

(43)公開日 平成6年(1994)11月22日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	7/48	9051-4C		
	7/00	X 9051-4C		
		C 9051-4C		
31/19	ADA	9454-4C		
31/235		9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全7頁)

(21)出願番号 特願平5-116003

(22)出願日 平成5年(1993)5月18日

(71)出願人 000000918

花王株式会社

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(72)発明者 矢田 幸博

栃木県芳賀郡二宮町久下田西1丁目115-1

(72)発明者 木村 光利

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606-6 花王市
貝社宅3-405号

(72)発明者 森崎 尚子

栃木県芳賀郡市貝町市塙4594 花王城見寮
E-211

(74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

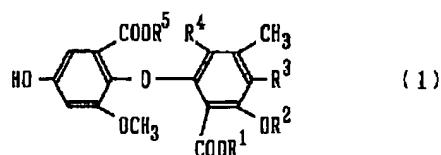
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 美白剤

(57)【要約】

【構成】 一般式(1)【式中、R¹及びR⁵は水素原子又は低級アルキル基を、R²は水素原子又はメチル基を、R³及びR⁴は水素原子又は塩素原子を示す】で表わされるジフェニルエーテル誘導体からなる美白剤及びこれを含有する皮膚化粧料。

【化1】

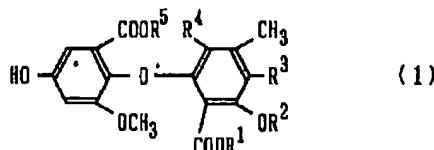


【効果】 ジフェニルエーテル誘導体(1)はメラニンの生成を抑制し、かつ紫外線等の刺激により生成した色素沈着を消退せしめる作用を有し、これを配合した化粧料は優れた美白効果と、日焼け等によるシミ及びソバカスの予防及び治療効果を有し、かつ安全性も高いものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)

【化1】



〔式中、R¹及びR⁵は水素原子又は低級アルキル基を、R²は水素原子又はメチル基を、R³及びR⁴は水素原子又は塩素原子を示す〕で表わされるジフェニルエーテル誘導体からなる美白剤。

【請求項2】 請求項1記載のジフェニルエーテル誘導体を含有する皮膚化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は美白剤及び皮膚化粧料に関し、更に詳細にはメラノサイトにおけるメラニン生成を抑制し、紫外線照射後の皮膚の美白効果に優れ、日焼け等によるシミ及びソバカス等を予防及び治療することができる皮膚化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】 シミ、ソバカス及び日焼け後の肌への色素沈着は、加齢に伴い発生、増加、或いは消失しにくくなり、中高年齢層にとって悩みとなっている。これらの色素沈着症の発症機構は未だ明確にはされていないが、太陽光線、特に紫外線や、メラノサイト刺激ホルモンなどの作用により、表皮メラノサイトでのメラニン合成機構が亢進したためと考えられている。また、表皮角化細胞（ケラチノサイト）の加齢に伴う角化遅延も、表皮内のメラニン顆粒密度の増加、即ち臨床的に色素沈着が増加する症状を発現させるものと考えられる。これらの色素沈着部は局部的に存在し、周囲の正常皮膚色と明らかな差異が生ずることもある。

【0003】 このような後天的色素（即ちメラニン）沈着部を正常皮膚色にまで回復可能な薬剤の開発が強く望まれておらず、これまでに多くの薬剤が商品化されてきている。例えば近年、優れた還元能を有するビタミンC（L-アスコルビン酸）誘導体を配合した化粧料も用いられてきた。しかしながら、これも安定性に難があるとともに、外用では効果がほとんど認められない。一方欧米に於いて、ハイドロキノンにシミの治療効果や黒人の皮膚を白くする効果があることが知られているが、これらも物質自体の安全性（刺激性、アレルギー性）に問題があり、また白斑を生じさせるケースもあるなどの点から薬剤として配合することには問題がある。その他にも種々の成分、例えばイソフラン誘導体（特開昭58-225004号公報）や、桂皮酸誘導体としてのp-ヒドロキシ桂皮酸誘導体（特開昭59-196813号公報）等がメラニン抑制剤として知られている。

10

20

30

40

50

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、未だ充分な色素沈着予防・改善効果と化粧品基剤への配合性とを有する物質は知られていないのが現状である。従って本発明の目的は優れた美白作用を有し、かつ化粧品として有用な成分及びそれを含有する皮膚化粧料を提供することにある。

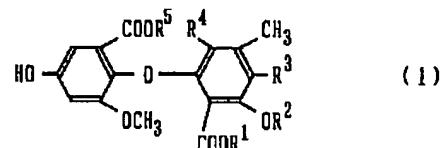
【0005】

【課題を解決するための手段】 そこで本発明者らは、メラニン生成機構の研究を通して、メラノサイトにおけるメラニン生成を抑制し、紫外線などの外部刺激に基づく色素沈着を減少又は消失させる物質を得るべく鋭意検討した結果、下記一般式(1)で表わされるジフェニルエーテル誘導体が優れた色素沈着の予防・改善効果を有し、これを配合すれば良好な皮膚化粧料が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】 即ち、本発明は次の一般式(1)

【0007】

【化2】



【0008】 〔式中、R¹及びR⁵は水素原子又は低級アルキル基を、R²は水素原子又はメチル基を、R³及びR⁴は水素原子又は塩素原子を示す〕で表わされるジフェニルエーテル誘導体からなる美白剤を提供するものである。

【0009】 また、本発明は上記ジフェニルエーテル誘導体(1)を含有する皮膚化粧料を提供するものである。

【0010】 本発明の皮膚化粧料の有効成分である化合物(1)は、エンドセリンレセプター拮抗作用を有し、心筋梗塞、急性腎不全治療剤として有用であることは知られている〔特開平4-134048号公報、大村智「新しい細胞機能制御物質の探索と機能解明」要旨集15-16, 1992〕が、当該化合物の皮膚に及ぼす作用については全く知られていない。

【0011】 上記一般式(1)中、R¹及びR⁵で示される低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、イソブロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基等の炭素数1～5の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられる。

【0012】かかる化合物(1)は本発明皮膚化粧料中に0.00001～10重量%（以下単に%で示す）、特に0.0001～5%配合するのが好ましい。

【0013】 更に、本発明の皮膚化粧料には、前記必須成分の他、通常の化粧料、医薬部外品、医薬品等に用いられる各種任意成分、例えば油剤、保湿剤、増粘剤、防

防腐剤、乳化剤、顔料、粉体、pH調整剤、葉効成分、紫外線吸収剤、抗酸化剤、香料等を適宜配合することができる。

【0014】具体的には、油剤としては流動パラフィン、ワセリン、パラフィンワックス、スクワラン、ミツロウ、カルナウバロウ、オリーブ油、ラノリン、高級アルコール、脂肪酸、高級アルコールと脂肪酸の合成エステル油、シリコーン油等が挙げられ、保湿剤としてはソルビトール、キシリトール、グリセリン、マルチトール、プロピレングリコール、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、ポリオキシプロピレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等が挙げられ、増粘剤としてはカルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、カラギーナン、ゼラチン等の水溶性高分子、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の電解質などが挙げられ、防腐剤としてはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、安息香酸ナトリウム等が挙げられ、乳化剤としてはポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤が挙げられ、粉体としてはタルク、セリサイト、マイカ、カオリン、シリカ、ベントナイト、バーミキュライト、亜鉛華、雲母、雲母チタン、酸化チタン、酸化マグネシウム、酸化ジルコニウム、硫酸バリウム、ベンガラ、酸化鉄、群青等が挙げられ、pH調整剤としてはクエン酸ークエン酸ナトリウム等の緩衝剤が挙げられ、葉効成分としては、アルブチン、コウジ酸、ビタミンC及びその誘導体、ラセントエキス、グリチルリチン酸ジカリウム、アラントイン、ビタミンE誘導体、パンテチン酸誘導体、ヨクイニン、各種植物抽出物等が挙げられる。

【0015】本発明の皮膚化粧料は常法に従って製造することができる。また、本発明の対象となる皮膚化粧料は、一般皮膚化粧料に限定されるものではなく、医薬部外品、外用医薬品等を包含するものであり、その剤型もクリーム、乳液、化粧水、ファンデーション、パック、ローション状、ゲル状、溶液状、スティック状等、その目的に応じて任意に選択することができる。

【0016】

【作用及び発明の効果】化合物(1)はメラノサイトにおけるメラニン生成を抑制し、かつ紫外線等の刺激により生成したメラニン色素沈着を消退せしめる作用を有し、これを配合した化粧料は優れた美白効果と、日焼け等によるシミ及びソバカスの予防及び治療効果を有し、かつ安全性も高いものである。

【0017】

【実施例】以下に本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0018】実施例1 (培養ヒトメラノサイトのメラニン産生に対する効果)

正常ヒトメラノサイトの培養プレートに各濃度の試料を添加し細胞のメラニン産生に対する効果を検討した。

(試験方法) クラボウ社より市販されている正常ヒトメラノサイト(商品名メラノパック)を常法に従って継代培養し本試験に供した。この細胞培養プレートに最終濃度が0.00001~100μMとなるように試料を添加したのち一定期間後のメラノサイトのメラニン産生に対する効果を調べた。なお、メラニン産生に対する効果は、放射性チオウラシルの細胞内への取り込み量を定量すること及び細胞を回収し、細胞ペレットの色調を肉眼判定し、1~4までの評価点をつけることにより行った。色調の判定は、表1の判定基準により行った。評価は、培養プレート10枚の評価点の平均で示した。

【0019】

【表1】

評価点	判定基準
4	ほぼ完全な白色化を認める
3	明瞭な白色化を認める
2	僅かな白色化を認める
1	色調の変化を認めない

【0020】(結果) 図1に示すように放射性チオウラシルの細胞内への取り込みは0.001μM以上の試料(化合物-a; R¹=CH₃, R²=H, R³=C1, R⁴=H, R⁵=CH₃)の添加により未処理に比して有意にその取り込みの抑制が認められた。更に、表2に示すように細胞ペレットの色調の肉眼判定では、1.0μMの濃度で明らかな細胞の白色化が認められた。以上の結果から、ジフェニルエーテル誘導体(1)の培養ヒトメラニン産生細胞のメラニン産生に対する抑制効果が認められた。

【0021】

【表2】

試料	評価平均値
コントロール	1.21
化合物-a	3.50
化合物-b	3.03
化合物-c	3.27

(各濃度 1.0 μM)

化合物-a : (R¹=CH₃, R²=H, R³=C₂H₅, R⁴=H, R⁵=CH₃)化合物-b : (R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=H, R⁵=CH₃)化合物-c : (R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=C₂H₅, R⁵=CH₃)

【0022】実施例2 (UVB色素斑に対する消退効果)

褐色モルモット20匹の背部毛をバリカンとシェーバーにて丁寧に剃毛したのち、UVB領域の紫外線を最小紅斑量 (MED) の2倍量を1日1回3日間にわたり照射し、誘導した色素斑に1日2回、1ヶ月間被験部位に評価試験を連続塗布することによる色素斑消退量を調べた。試料としてはジフェニルエーテル誘導体(1)を1.0%含有する80%エタノール溶液を用い、コントロールとしては80%エタノールのみを用いた。評価は、色差計により測定を行い、得られたマンセル値からL*値を算出し、試料塗布部位の△L* (経時変化) から試料未塗布 (溶媒のみ=コントロール) 部位の△L* (経時変化) を差し引いた値 (△△L*) により行った。なお、△△L*は以下の式にて表記される。

$$\Delta\Delta L^* = (L^*_{11} - L^*_{00}) - (L^*_{11} - L^*_{00})$$

L⁰⁰ ; 塗布前の試料塗布被験部位L¹¹ ; 塗布前の試料未塗布被験部位L¹¹ ; 連続塗布1ヶ月後の試料塗布被験部位

* L¹¹ ; 連続塗布1ヶ月後の試料未塗布被験部位
評価は被験動物20匹の評価点の平均値(表3)で示した。

【0023】

【表3】

評価点	判定基準
5	1ヶ月後の色素斑の改善度 2.0 ≤ ΔΔL*
4	1.0 ≤ ΔΔL* < 2.0
3	0.5 ≤ ΔΔL* < 1.0
2	0 ≤ ΔΔL* < 0.5
1	ΔΔL* < 0

【0024】その結果、表4に示す如く、ジフェニルエーテル誘導体(1)を含有する組成物にはコントロールに比して明らかな色素斑の消退作用が認められた。

【0025】

【表4】

試料	評価平均値
コントロール	1.19
化合物-a	4.44
化合物-b	4.02
化合物-c	4.05

(各濃度 1.0%)

【0026】

*30 【表5】

実施例2 (クリーム)

(組成)

	(%)
(1) モノステアリン酸グリセリン	5.0
(2) モノステアリン酸ポリエチレングリコール	2.0
(3) スクワラン	8.0
(4) ステアリルアルコール	5.0
(5) トリオクタン酸グリセリル	8.0
(6) ジメチルポリシロキサン (50cs)	0.5
(7) グリセリン	5.0
(8) クエン酸	0.5
(9) クエン酸ナトリウム	0.5
(10) 化合物-a	0.5
(11) 6-アミノ-n-カプロン酸	0.5
(12) 精製水	残量
(13) 防腐剤	適量
(14) 香料	適量

【0027】

【表6】

実施例3 (エッセンス)

(組成)

	(%)
(1) 1, 3-ブチレングリコール	8.0

7	8
(2) グリセリン	4. 0
(3) キサンタンガム	0. 3
(4) コンドロイチン硫酸ナトリウム	0. 1
(5) ヒアルロン酸ナトリウム	0. 1
(6) エタノール	3. 0
(7) ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンデシル テトラデシルエーテル	0. 5
(8) 化合物-a	0. 5
(9) グリシン	0. 5
(10) 精製水	残量
(11) 防腐剤	適量
(12) 香料	適量

【0028】

* * 【表7】

実施例4 (乳液)

(組成)	(%)
(1) トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	1. 0
(2) オレイン酸グリセリル	1. 0
(3) モノステアリン酸グリセリル	0. 5
(4) スクワラン	6. 0
(5) トリオクタン酸グリセリル	2. 0
(6) オクタン酸セチル	2. 0
(7) ステアリルアルコール	2. 0
(8) メトキシケイ皮酸オクチル	2. 0
(9) 1, 3-ブチレングリコール	5. 0
(10) グリセリン	3. 0
(11) 化合物-b	0. 5
(12) ニコチン酸アミド	1. 0
(13) 精製水	残量
(14) 防腐剤	適量
(15) 香料	適量

【0029】

※ ※ 【表8】

実施例5 (化粧水)

(組成)	(%)
(1) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(2) グリセリン	4. 0
(3) ヒアルロン酸ナトリウム	0. 1
(4) エタノール	5. 0
(5) ポリオキシエチレン-オレイルエーテル (20E.O.)	0. 3
(6) エデト酸二ナトリウム	0. 1
(7) クエン酸ナトリウム	1. 0
(8) 化合物-c	0. 5
(9) 塩化アンモニウム	0. 5
(10) L-アスコルビン酸リシン酸エステルマグネシウム	3. 0
(11) 精製水	残量
(12) 防腐剤	適量
(13) 香料	適量

【0030】

【表9】

実施例6 (クリーム状ファンデーション)

(組成)	(%)
(1) ジメチルポリシロキサン (6cs)	10. 0

9	10
(2) メチルフェニルポリシロキサン	3. 0
(3) オクタメチルシクロテトラシロキサン	10. 0
(4) ポリオキシアルキレン変性シリコーン	5. 0
(5) 酸化チタン	5. 0
(6) セリサイト	2. 0
(7) タルク	3. 0
(8) ベンガラ	0. 4
(9) 酸化鉄黄	0. 7
(10) 酸化鉄黒	0. 1
(11) グリセリン	5. 0
(12) 化合物-a	0. 2
(13) 6-アミノ-n-カプロン酸	0. 5
(14) 精製水	残量
(15) 防腐剤	適量
(16) 香料	適量

【0031】

* * 【表10】

実施例7 (パック)

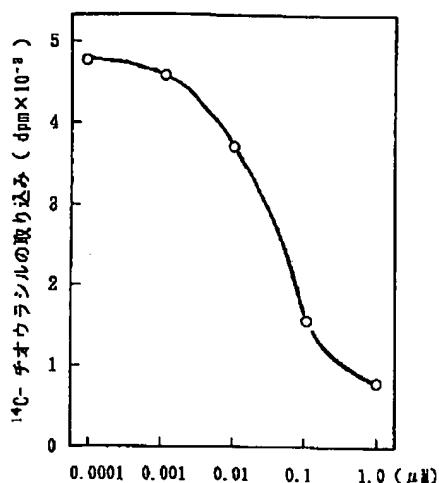
(組成)	(%)
(1) ジプロピレングリコール	3. 0
(2) ポリエチレングリコール	3. 0
(3) 1, 3-ブチレングリコール	1. 0
(4) グリセリン	2. 0
(5) ピロリドンカルボン酸ナトリウム	1. 0
(6) 化合物-b	0. 2
(7) 乳酸	0. 5
(8) 乳酸ナトリウム	0. 5
(9) ポリビニルアルコール	12. 0
(10) エタノール	3. 0
(11) ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンデシル テトラデシルエーテル	0. 3
(12) 精製水	残量
(13) 防腐剤	適量
(14) 香料	適量

【図面の簡単な説明】

取り込みに及ぼす作用を示す図である。

【図1】 化合物-a の放射性チオウラシルの細胞内への

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 芹川 玄爾
栃木県宇都宮市氷室町1022-89